

Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I

**Козловская Н.Л.^{1,2}, Соловьев С.К.³, Асеева Е.А.³, Попкова Т.В.³, Панафидина Т.А.³,
Насонов Е.Л.^{3,4}, Лиля А.М.^{3,5}, Меснянкина А.А.³, Никишина Н.Ю.³**

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

⁴кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2;

⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Представлены основные положения обновленных рекомендаций EULAR/ ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Обсуждается технология подготовки рекомендаций международной группой ревматологов, нефрологов, морфологов и педиатров. В основной части содержатся рекомендации по применению индукционной и поддерживающей терапии с использованием иммуносупрессоров, глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов.

Рассмотрены вопросы ведения пациенток с беременностью и терминальной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; клинические рекомендации.

Контакты: Сергей Константинович Соловьев; sksoloviev@mail.ru

Для ссылки: Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I. Современная ревматология. 2020;14(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15

The 2019 updated EULAR/ERA–EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part I

**Kozlovskaya N.L.^{1,2}, Solovyev S.K.³, Aseeva E.A.³, Popkova T.V.³, Panafidina T.A.³,
Nasonov E.L.^{3,4}, Lila A.M.^{3,5}, Mesnyankina A.A.³, Nikishina N.Yu.³**

¹'Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; ²15, Lenskaya St., Moscow 129327, Russia;

³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

⁵1/2, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The paper presents the main provisions of the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR)/European Renal Association (ERA) – European Dialysis and Transplant Association (EDTA) guidelines for the management of lupus nephritis. It discusses the technology of preparing recommendations by an international group of rheumatologists, nephrologists, morphologists, and pediatricians. The main part contains recommendations on the use of induction and maintenance therapy with immunosuppressants, glucocorticoids, and biological agents. The issues relating to the management of pregnant patients with end-stage renal failure are considered.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; clinical guidelines.

Contact: Sergei Konstantovich Solovyev; sksoloviev@mail.ru

For reference: Kozlovskaya NL, Solovyev SK, Aseeva EA, et al. The 2019 updated EULAR/ERA–EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part I. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15

До настоящего времени поражение почек у больных системной красной волчанкой (СКВ) остается одной из наиболее значимых терапевтических проблем. Волчаночный нефрит (ВН) встречается у 20–60% больных СКВ и в значительной степени определяет тяжелое течение и неблагоприятный жизненный прогноз [1–5].

Главная цель лечения ВН — замедлить прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) и предотвратить развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН). Для достижения этой цели были разработаны стратегии инициальной (индукционной) и поддерживающей терапии, включающие применение массивных доз глюкокортикоидов (ГК), циклофосфана (ЦФ), микофенолата мофетила (ММФ) и при отсутствии эффекта — ритуксимаба (РТМ) [5–8]. Индукционная фаза лечения обычно длится 3–6 мес, в ряде случаев — до 12 мес, после чего следует продолжительная, но менее интенсивная поддерживающая фаза, которая может занимать несколько лет. Остается нерешенным вопрос об отмене терапии поддерживающей фазы, частичный ответ на который может дать повторная биопсия почки [9], в то же время результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), посвященного этой проблеме, пока не опубликованы (Clinicaltrials.gov: NCT01946880).

До 2019 г. основным руководством по лечению ВН были рекомендации EULAR/ERA–EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association) 2012 г. [10]. За прошедшие 7 лет было накоплено много данных, которые включают использование ингибиторов кальциневрина (ИК) и мультитаргетную терапию, мониторинг заболевания и новые цели лечения. В связи с этим комитетом EULAR были подготовлены обновленные рекомендации по тактике ведения ВН [11]. В мультидисциплинарный комитет вошли: 11 ревматологов, 11 нефрологов, 1 патологоанатом, специализирующийся на заболеваниях почек, 1 педиатр-ревматолог, 1 педиатр-нефролог, 1 парамедик и 2 представителя пациентской организации. Комитет EULAR следовал стандартным процедурам по оценке рекомендаций [12, 13]: были проведены поиск в PubMed систематических обзоров литературы по данной проблеме, опубликованных с января 2012 по декабрь 2018 г., и оценка отобранных источников (название, резюме статьи и/или полный текст).

В мае 2019 г. на совещании участников комитета рекомендации 2012 г. были заново пересмотрены. Финальные уровень доказательности (УД; диапазон: 1–4) и распределение рекомендаций по рангу (РР; А — наивысший, D — самый низкий) соответствовали рекомендациям Оксфордского центра по определениям в доказательной медицине. Каждый член комитета определял уровень согласия (УС) для каждого положения по шкале от 0 до 10 (10 — полностью согласен) на основании данных представленных исследований и собственного клинического опыта (см. таблицу).

Обследование пациента с подозрением на ВН

Пациентам с СКВ и любыми признаками поражения почек, включая гематурию, цилиндрурию, протеинурию >0,5 г/сут (или отношение альбумин/креатинин мочи — ОАКМ >500 мг/г), необъяснимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показано проведение био-

псии почки. Следует иметь в виду, что даже незначительные клинические проявления (например, изолированная субнефротическая протеинурия) могут быть связаны с активным гистологическим процессом, а у пациентов, получающих антикоагулянты, повышен риск кровотечения. Всем пациентам с СКВ, но особенно тем, у кого подозревается поражение почек, показано определение антител к фосфолипидам (АФЛ), поскольку почечная тромботическая микроангиопатия (ТМА) как проявление антифосфолипидного синдрома (АФС) играет важную роль в оценке прогноза, ускоряя темп прогрессирования ХБП. Нужно также уточнить уровень антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), антител к компоненту комплемента C1q (когда это необходимо и возможно) совместно с определением компонентов комплемента C3 и C4.

Комментарий экспертов

Чрескожная биопсия почки должна осуществляться в условиях малой операционной, только специалистом (уролог, хирург), имеющим опыт проведения подобных процедур, с обязательным контролем с помощью УЗИ во время и через 2 и 10 ч после процедуры.

Патоморфологическая оценка биопсии почки

Морфологическая оценка биоптата проводится согласно классификации ВН Международного общества нефрологов / Международного общества почечных патологов (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society, ISN/RPS) 2003 г. [14]. Следует иметь в виду, что ТМА (выявляемая примерно в 25% биоптатов), интерстициальный фиброз и атрофия канальцев ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [15, 16].

Комментарии экспертов

Классификация ВН ISN/RPS 2003 г., безусловно, является «золотым стандартом» оценки гистологических изменений при ВН. Однако эта классификация сегодня уже не вполне удовлетворяет требованиям клиницистов, поскольку не включает морфологические феномены, ранее не привлекавшие внимания: ТМА, волчаночную подоцитопатию, васкулит или васкулопатию, часто сочетающиеся с III или IV классами ВН. В настоящее время идет работа по внесению изменений в классификацию ISN/RPS 2003 г. Следует помнить, что для получения адекватного заключения биоптат должен содержать достаточное количество клубочков (≥10) и хотя бы одну артерию. Обязательно проводится световая и иммунофлюоресцентная микроскопия. Результаты исследования должны оцениваться морфологом, имеющим опыт работы с материалом пункционных биопсий почек.

Показания для иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при ВН

ИСТ рекомендована при ВН III и IV классов, независимо от наличия или отсутствия гистологических признаков хронизации. При «чистом» ВН V класса показанием для ИСТ является массивная протеинурия (нефротического уровня) или персистирование протеинурии >1 г/сут, сохраняющейся, несмотря на применение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), по крайней мере в течение 3 мес. ВН II класса обычно не требует специфической ИСТ, но, поскольку возможна его трансформация в более агрессивный класс, важно помнить о проведении повторной нефробиопсии при персистировании значительной протеинурии.

Иерархические принципы и рекомендации по ведению пациентов с ВН

Hierarchical principles and guidelines for the management of patients with LN

Основные принципы

Поражение почек при СКВ — основная причина, определяющая характер течения заболевания и смертность от него, что ведет к высоким медицинским и социальным расходам. Наилучшим при данном состоянии является междисциплинарный подход, при котором решения принимают совместно врач и пациент.

Цели терапии включают: увеличение продолжительности жизни пациента, длительное сохранение функции почек, профилактику обострений, профилактику повреждения органов, терапию сопутствующих заболеваний и улучшение качества жизни, сниженного вследствие заболевания.

Лечение активной фазы ВН складывается из интенсивной ИСТ для подавления активности заболевания и последующего длительного периода менее интенсивной терапии, что обеспечивает снижение активности ВН и предотвращение рецидивов.

Рекомендация/положение	УС/PP	УД, М (i)
1. Обследование пациента с подозрением на ВН		
1.1. Необходимо оценить возможность проведения нефробиопсии при наличии симптомов вовлечения почек, особенно персистирующей протеинурии $\geq 0,5$ г/сут (или ОАКМ ≥ 500 мг/г в утренней порции мочи) и/или необъяснимого снижения СКФ	2b/B 2b/C	9,84 (0,54)
1.2. Биопсия почки является необходимым инструментом, ее диагностическое и прогностическое значение невозможно заменить никакими другими клиническими или лабораторными показателями	2b/B	9,96 (0,20)
2. Морфологическая оценка биопсии почки		
2.1. Рекомендованы использование классификации Международного общества нефрологов/ Международного общества почечных патологов (ISN/RPS) 2003 г., с дополнительной оценкой индексов активности и склероза (хронизации), а также оценка тромботических и сосудистых повреждений, связанных с АФС	2a/B 1b/A 2b/C	9,56 (0,94)
3. Показания для ИСТ		
3.1. Иммуносупрессоры, назначаемые в комбинации с ГК, рекомендованы для классов III _A или III _{A/C} ($\pm V$) и IV _A или IV _{A/C} ($\pm V$)	1a/A	9,96 (0,20)
3.2. У пациентов с ВН V класса ГК и иммуносупрессоры рекомендованы при протеинурии нефротического уровня или при ОАКМ > 1000 мг/г, несмотря на оптимальное использование блокаторов РААС	2b/B 5/D	9,04 (1,80)
4. Терапия ВН у взрослых		
<i>Цели терапии</i>		
4.1. Целями терапии являются сохранение или улучшение функции почек, сопровождающееся снижением протеинурии по крайней мере на 25% к 3-му месяцу, на 50% к 6-му месяцу и целевое ОАКМ < 500 –700 мг/г к 12-му месяцу (<i>полный клинический ответ</i>)	2b/D 2a/B 2a/B	9,60 (0,63)
4.2. Пациентам с протеинурией нефротического уровня в дебюте ВН могут потребоваться дополнительно 6–12 мес для достижения <i>полного клинического ответа</i> ; в этом случае нет необходимости в быстром изменении терапии, если протеинурия уменьшается	2a/C	9,68 (0,68)
<i>Инициальная терапия</i>		
4.3. Пациентам с ВН III или IV $\pm V$ класса показано назначение ММФ (целевые дозы 2–3 г/сут или МК в эквивалентной дозе) или низкие дозы ЦФ в/в (500 мг каждые 2 нед, всего 6 введений) в комбинации с ГК, так как данные сочетания имеют наилучшее соотношение эффективность/токсичность	1a/A 1a/A	9,84 (0,37)
4.4. Комбинация ММФ (целевая доза 1–2 г/сут или МК в эквивалентной дозе) с ИК (особенно ТАК) является альтернативным режимом, особенно у пациентов с протеинурией нефротического уровня	1a/B	9,32 (0,93)
4.5. Пациенты с высоким риском развития почечной недостаточности (сниженная СКФ, гистологически подтвержденное наличие полулуний, фибриноидного некроза или тяжелого интерстициального воспаления) могут получать терапию в режимах, указанных в пункта 4.3–4.4, но также рекомендовано назначение высоких доз ЦФ (0,5–0,75 г/м ² ежемесячно в течение 6 мес)	2b/B 1a/B	8,88 (1,56)
4.6. Для снижения кумулятивной дозы ГК рекомендуется использовать в/в пульс-терапию МП (общая доза 500–2500 мг в зависимости от тяжести заболевания) с последующим приемом преднизолона перорально (0,3–0,5 мг/кг/сут) до 4 нед со снижением до $\leq 7,5$ мг/сут к 3–6-му месяцу	2b/C	9,48 (0,90)
4.7. В случае «чистого» ВН V класса используется ММФ (целевая доза 2–3 г/сут или МК в эквивалентной дозе) в комбинации с пульс-терапией МП внутривенно (общая доза 500–2500 мг в зависимости от тяжести заболевания) с последующим приемом преднизолона (20 мг/сут со снижением до ≤ 5 мг/сут к 3-му месяцу). Рекомендуется как инициальная терапия, так как данное сочетание имеет наилучшее соотношение эффективность/токсичность	2a/B 2b/C	9,28 (0,96)
4.8. Альтернативные варианты терапии ВН V класса включают: ЦФ в/в, или ИК (особенно ТАК) в виде монотерапии, или в комбинации с ММФ/МК, особенно у пациентов с протеинурией нефротического уровня	2b/B 2b/B 1b/B	9,28 (0,92)
4.9. ГКХ следует добавлять к проводимой терапии ВН в дозе ≤ 5 мг/кг/сут с поправкой на СКФ	2a/B 3b/C	9,28 (1,40)
<i>Поддерживающая терапия</i>		
4.10. Если в результате инициальной терапии достигнуто улучшение, в качестве поддерживающей ИСТ рекомендованы ММФ/МК (в дозе 1–2 г/сут), особенно при их использовании в качестве инициальной терапии, или АЗА (2 мг/кг/сут), предпочтительно (если планируется беременность) в комбинации с низкими дозами преднизолона (2,5–5 мг/сут) при необходимости контроля заболевания	1a/A 1a/A	9,80 (0,49)

Рекомендация/положение	УС/PP	УД, М (i)
4.11. Постепенная отмена терапии (сначала — ГК, затем — иммуносупрессоры) может быть предпринята после 3–5 лет лечения при наличии <i>полного клинического ответа</i> . ГКХ необходимо принимать длительно	2b/C	9,40 (0,75)
4.12. Продолжение проводимой терапии, ее замена на ИК или добавление ИК (особенно ТАК) может рассматриваться у пациентов с «чистым» V классом ВН. Используются наиболее низкие эффективные дозы после оценки риска нефротоксичности <i>Рефрактерное / не отвечающее на терапию заболевание</i>	2b/B	9,28 (1,15)
4.13. Если целей лечения достичь не удастся, рекомендована тщательная оценка возможных причин этого, включая приверженность терапии и применяемые препараты	5/D	9,84 (0,46)
4.14. При активном рефрактерном/резистентном к терапии заболевании лечение может быть изменено на один из альтернативных вариантов, перечисленных выше. Возможно также назначение РТМ (1000 мг в дни 0 и 14)	2b/B—C 2b/C	9,64 (0,62)
5. Дополнительная терапия		
5.1. Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов рекомендованы для всех пациентов с ОАКМ >500 мг/г или артериальной гипертензией	5/D	9,84 (0,37)
5.2. Статины рекомендованы в зависимости от уровня липидов и при установлении 10-летнего сердечно-сосудистого риска с использованием систематической оценки коронарного риска или других валидированных инструментов	5/D	9,52 (0,75)
5.3. Рекомендованы профилактика повреждений костной ткани (кальций/производные витамина D и/или антирезорбтивные препараты), а также иммунизация инактивированными вакцинами для уменьшения частоты осложнений, связанных как с терапией, так и с самим заболеванием	5/D	9,68 (0,61)
5.4. При положительных тестах на АФЛ (являющихся в соответствии с международным консенсусом классификационным критерием достоверного АФС) и в зависимости от профиля АФЛ можно использовать АСК (80–100 мг/сут) с учетом баланса «польза/риск» развития кровотечения	2a/C	9,28 (1,25)
5.5. Терапию антикоагулянтами следует рассматривать при нефротическом синдроме с уровнем альбумина <20 г/л	5/D	9,76 (0,43)
5.6. БЛМ можно использовать как дополнительный препарат (к уже назначенным) для ускорения снижения дозы ГК, контроля внепочечных проявлений СКВ и уменьшения риска внепочечных обострений	2a/C	8,48 (1,92)
6. Мониторинг и прогноз при ВН		
6.1. Визиты пациента к врачу необходимы каждые 2–4 нед на протяжении первых 2–4 мес после установления диагноза или развития обострения и в дальнейшем — в зависимости от ответа на терапию. Необходим пожизненный мониторинг почечных, внепочечных проявлений и сопутствующих состояний	5/D	9,40 (0,69)
6.2. Если имеет место активный нефрит, при каждом визите следует оценивать: массу тела, АД (включая измерения дома), расчетную СКФ, уровень альбумина, протеинурию (ОАКМ или суточную протеинурию), эритроцитурию или осадок мочи и общий анализ крови. Менее часто анализы можно выполнять при стабильном течении заболевания Периодически необходимо мониторировать уровень С3/С4 и антител к dsДНК	2b/B 2b/C	9,64 (0,69)
6.3. Повторную биопсию почки необходимо проводить в отдельных случаях: ухудшение почечных показателей, отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию или ГИБП (в соответствии с перечисленными выше критериями), при обострении, для подтверждения возможной трансформации гистологического класса или изменения индексов активности и хронизации, для получения прогностической информации и выявления другой патологии	2b/B	9,84 (0,37)
7. Тактика ведения больных ВН с ТПН		
7.1. У пациентов с СКВ могут использоваться все методы ЗПТ	2b/B	9,96 (0,20)
7.2. Назначение иммуносупрессоров пациентам с ТПН, находящимся на диализе, показано при наличии экстраренальных проявлений	2b/C	9,76 (0,59)
7.3. Предпочтительным методом ЗПТ является трансплантация почки, которая проводится при отсутствии активности клинических (и в идеале — серологических) внепочечных проявлений по крайней мере в течение 6 мес; исход более благоприятен при пересадке от живого донора и при упреждающей трансплантации	2b/C	9,84 (0,37)
7.4. Уровень АФЛ необходимо определять при подготовке к трансплантации, поскольку наличие АФЛ связано с повышенным риском развития тромботических осложнений в трансплантированной почке	2b/C	9,48 (1,10)
8. АФС и ВН		
8.1. У пациентов с нефропатией, ассоциированной с АФС, можно применять антитромбоцитарные препараты / антикоагулянты в дополнение к ГКХ	2b/C	9,68 (0,55)
9. ВН и беременность		
9.1. Беременность можно планировать у стабильных пациенток с неактивным ВН. Оптимально ОАКМ должно быть <500 мг/г в течение предшествующих 6 мес, а СКФ составлять >50 мл/мин	1b/A 2b/C	9,56 (0,80)
9.2. Следует проводить разрешенную при беременности терапию ГКХ, преднизолоном, АЗА и/или ИК (особенно ТАК) в безопасных дозах на протяжении всей беременности и периода лактации	1b/B 3b/C	9,76 (0,51)
9.3. ММФ/МК необходимо отменить за 3–6 мес до планируемого зачатия, чтобы убедиться в отсутствии рецидива при использовании альтернативного режима иммуносупрессии	5/D	9,29 (0,93)
9.4. Для профилактики преэклампсии во время беременности рекомендован прием АСК	2b/C	9,64 (0,62)
9.5. Необходимо оценивать состояние пациенток по крайней мере каждые 4 нед, предпочтительно с участием мультидисциплинарной команды в составе акушера-гинеколога и специалиста по основному заболеванию	5/D	9,56 (0,80)
9.6. При гестационном обострении ВН можно проводить терапию перечисленными выше совместимыми препаратами и пульс-терапию МП в/в в зависимости от тяжести обострения	3b/C	9,56 (1,39)

Рекомендация/положение	УС/PP	УД, М (i)
10. Терапия педиатрических пациентов		
10.1. У детей ВН чаще развивается в начале заболевания и имеет более тяжелое течение со значительным нарастанием количества повреждений; диагностика, тактика терапии и мониторинг сходны с таковыми у взрослых	3b/C	9,68 (0,68)
10.2. Скоординированная программа передачи детей взрослым специалистам является важным шагом для повышения приверженности назначенной терапии и улучшения долгосрочного прогноза	5/D	9,84 (0,37)

Примечание. МК — микофеноловая кислота; в/в — внутривенно; ТАК — такролимус; АЗА — азатиоприн; ГКХ — гидроксихлорохин; МП — метилпреднизолон; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АСК — ацетилсалициловая кислота; БЛМ — белимумаб; АД — артериальное давление; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ТПН — терминальная почечная недостаточность; ЗПП — заместительная почечная терапия.

Note: MPA — mycophenolic acid; iv — intravenously; TL — tacrolimus; AZA — azathioprine; HCQ — hydroxychloroquine; MP — methylprednisolone; ACE — angiotensin-converting enzyme; ASA — acetylsalicylic acid; BLM — belimumab; BP — blood pressure; BAs — biological agents; ESRF — end-stage renal failure; RRT — renal replacement therapy.

Терапия ВН у взрослых

Цели терапии

В отличие от предыдущего варианта рекомендаций, цели терапии в настоящей версии определяются временем, прошедшим после начала лечения. По данным ретроспективного анализа исследований ВН MAINTAIN и Euro-Lupus Nephritis Trails, было установлено, что единственным и наилучшим предиктором долгосрочного исхода почечной патологии (т. е. риска ТПН или удвоения показателя креатинина сыворотки через 10 лет болезни) является значение протеинурии к 12-му месяцу терапии [17–21]. Соответственно, целью терапии и должно стать снижение протеинурии до $<0,5–0,7$ г/сут к 12-му месяцу (полный клинический ответ), хотя до 50% пациентов, не достигающих этого значения, могут, тем не менее, иметь стабильную функцию почек на протяжении длительного времени [18, 22]. Частичный клинический ответ подразумевает уменьшение протеинурии с нормализацией/стабилизацией СКФ на 3-м месяце терапии и по крайней мере 50% снижение уровня протеинурии к 6-му месяцу [23, 24]. Для пациентов с нефротическим уровнем протеинурии на момент начального визита перечисленные временные промежутки могут быть увеличены на 6–12 мес вследствие более медленного восстановления функции почек [25]. Таким образом, динамика уровня протеинурии является значимым показателем, влияющим на тактику терапии ВН.

Комментарии экспертов

Динамическое мониторирование протеинурии, уровня креатинина сыворотки крови и расчетной СКФ у пациентов с ВН являются простыми и доступными практически для любого медицинского учреждения тестами. Проведение этих тестов до и через 3, 6 и 12 мес после начала лечения позволяет своевременно оценить эффективность терапии и служит основанием для ее коррекции. При этом следует помнить, что пациенты с активным ВН в первые 3 мес лечения нуждаются в более частом контроле перечисленных показателей. Интервалы между визитами в каждом случае необходимо определять индивидуально в зависимости от клинических проявлений в дебюте заболевания.

Инициальная (индукционная) терапия

Основу индукционной терапии ВН составляет применение массивных доз ГК (как в виде инфузий, так и перорально) и ИСТ. По обновленным данным систематических обзоров, ММФ и ЦФ имеют сопоставимую эффективность при ВН III–IV классов [26]. Согласно данным

10-летнего исследования Euro-Lupus Nephritis Trails, высокодозный и низкодозный режимы инфузий ЦФ оказались сопоставимы по эффективности [27, 28]. Таким образом, ММФ и низкодозный режим инфузий ЦФ могут быть в равной степени использованы для терапии ВН в фазе индукции.

Рекомендуемая целевая доза ММФ в настоящее время изменилась и составляет 2–3 г/сут. Дозы могут изменяться в зависимости от переносимости / развития нежелательных явлений, эффективности. Высокие дозы ЦФ внутривенно ($0,5–0,75$ г/м² ежемесячно в течение 6 мес) могут применяться у пациентов с тяжелым течением ВН — массивной протеинурией с формированием нефротического синдрома, выраженной эритроцитурией, повышенным или нарастающим уровнем креатинина сыворотки крови и снижением СКФ до 80–20 мл/мин, а также неблагоприятными гистологическими (полулуния или некроз в $>25\%$ клубочков) прогностическими факторами [29]. Изменения в подходе к назначению ГК в индукционной фазе коснулись доз: так, суммарная доза 6-МП, вводимого в/в, может составлять от 500 до 2500 мг (она варьируется в зависимости от тяжести заболевания), а стартовая доза пероральных ГК — от 0,3 до 0,5 мг/кг/сут, при этом необходимо снизить дозу до $\leq 7,5$ мг/сут к 3–6 мес.

Особое внимание в рекомендациях уделено применению ИК — ТАК и циклоспорина А (ЦсА) — как в виде монотерапии, так и в комбинации с ММФ. По данным РКИ, включавших 362 пациента из Китая, было показано, что ТАК/ММФ при кратковременном применении может быть более эффективен, чем ЦФ. В фазе II исследований комбинация аналога ЦсА воклоспорина и ММФ показала более высокую частоту полного ответа на 6-м месяце терапии по сравнению с ММФ в виде монотерапии, хотя в группе комбинированного лечения отмечалось больше смертельных исходов и нежелательных явлений [30–35]. Данные ряда метаанализов свидетельствуют о том, что при ВН ИК (в виде монотерапии или как часть мультитаргетной терапии) имеют благоприятное соотношение эффективность/безопасность [36], что послужило основанием для включения в новое положение рекомендаций (4.4) комбинации ММФ с ИК (особенно ТАК) в качестве варианта терапии, главным образом в случае протеинурии нефротического уровня. Однако ИК и мультитаргетный режим не рекомендуются в качестве терапии первой линии ВН до тех пор, пока не будут получены результаты исследований с более длительным периодом наблюдения и данные о почечном исходе — предотвращении почечной недостаточности.

сти. При выборе этого режима терапии необходимо дополнительно принимать во внимание нефротоксичность и другие неблагоприятные реакции ИК.

При «чистом» V классе ВН ММФ рекомендован как средство первой линии в тех же дозах, что и при ВН III и IV классов. ЦФ и ИК (особенно ТАК в качестве монотерапии или в комбинации с ММФ) являются альтернативными вариантами терапии [37]. По аналогии с III и IV классами ВН при V классе ВН РТМ рассматривается как средство терапии при отсутствии ответа.

ГКХ рекомендован всем пациентам с ВН, не имеющим противопоказаний. При использовании ГКХ отмечается снижение риска обострений ВН, развития терминальной ХПН и смерти [38–42]. Учитывая токсичность ГКХ в отношении сетчатки, больного должен регулярно осматривать офтальмолог (после 5 лет приема ГКХ и далее — ежегодно или каждый год с момента начала его приема при наличии факторов риска), а ежедневная доза ГКХ не должна превышать 5 мг/кг/сут [43]. Изменение дозы (снижение на 50%) и ежегодный мониторинг состояния органа зрения с момента начала приема препарата необходимы для пациентов с расчетной СКФ <30 мл/мин.

Поддерживающая терапия

ММФ/МК и АЗА остаются препаратами выбора для поддерживающей терапии ВН при адекватном ответе в инициальной фазе терапии. По данным исследования MAINTAIN, оба режима терапии не различались по влиянию на развитие обострений ВН на протяжении 10 лет, в отличие от исследования ALMS, в котором показано превосходство ММФ [18, 44]. Принимая во внимание данные о повышении частоты рецидивов ВН при использовании АЗА после индукционного режима ММФ, рекомендуется после инициальной терапии ММФ продолжать поддерживающую терапию этим же препаратом. После индукции ЦФ могут быть назначены как ММФ, так и АЗА; АЗА предпочтителен при планировании беременности или в случаях, когда высокая стоимость ММФ является препятствием для его назначения. ИК могут применяться у пациентов с V классом ВН в минимальной эффективной дозе, так как постоянное использование этих препаратов повышает риск нежелательных явлений со стороны почек.

Основная часть обострений ВН приходится на первые 5–6 лет терапии [18, 44–47], в связи с чем большинству пациентов рекомендовано не прерывать ИСТ в течение этого времени. Целесообразность снижения доз необходимо рассмотреть у пациента, достигшего полного почечного ответа, причем в первую очередь необходимо снижать дозу ГК. До полной отмены терапии дозу иммуносупрессоров следует уменьшать постепенно. Как длительная терапия, так и длительная ремиссия связаны со уменьшением риска обострений ВН у пациентов, прекративших ИСТ после 6 лет лечения [48]. Следует подчеркнуть, что продолжительность ИСТ определяется индивидуально с учетом длительности и выраженности ответа, сроков ремиссии, активности внепочечных проявлений СКВ и предпочтений пациента [49].

Комментарии экспертов

В реальной клинической практике особенно важной представляется сопоставимая эффективность низкодозного и высокодозного режимов назначения ЦФ в инициальной фазе терапии ВН. При равной эффективности более низкие дозы ЦФ

(ЕВРО-протокол) менее токсичны и, следовательно, более безопасны для пациента. Еще одним важным подходом является возможность применения вариабельных инфузионных доз 6-МП — от 500 до 2500 мг суммарно. Необходимо отметить и другое важное изменение, касающееся терапии ГК, — стремление к минимизации их доз, что достигается меньшей стартовой дозой пероральных ГК (0,3–0,5 мг/кг/сут) и более быстрым темпом снижения, позволяющим достичь дозы $\leq 7,5$ мг/сут к 3–6-му месяцу лечения. Выбор режима дозирования и скорость уменьшения дозы препаратов должны определяться индивидуально в зависимости от клинической и гистологической активности ВН в дебюте заболевания. Так, быстропрогрессирующий ВН может потребовать назначения ранее рекомендованной стандартной дозы ГК 1,0 мг/кг/сут. В фазе поддерживающей терапии следует отдавать предпочтение использованию ММФ, а при планировании беременности — АЗА. Важно помнить, что рекомендуемая в фазе поддержки длительная многолетняя ИСТ существенно улучшает прогноз у пациентов с ВН.

Рефрактерное / не отвечающее на терапию течение заболевания

Все варианты терапии первой линии, включая ММФ (2–3 г/сут), ЦФ и ИК (особенно ТАК), как в качестве монотерапии, так и в составе мультитаргетной терапии рекомендованы при ВН, не отвечающем на стандартный режим лечения [50–54]. Анти-В-клеточная терапия РТМ (хотя он и применяется не по зарегистрированному показанию) также используется в качестве дополнения к ММФ или ЦФ; полная деплеция В-лимфоцитов является предиктором клинической ремиссии к 76-й неделе терапии РТМ [55–60]. Назначение РТМ способствует уменьшению частоты обострений ВН, и его повторное введение можно рекомендовать для профилактики или терапии рецидива [61, 62]. Хотя формально ВН не является показанием к терапии БЛМ, ретроспективный анализ рандомизированных и наблюдательных исследований подтвердил, что его добавление к стандартной терапии (включая ММФ) приводит к постепенному снижению уровня протеинурии и риска развития рецидивов ВН [63–67]. Важным моментом являются положительные результаты РКИ III фазы, в котором БЛМ применялся дополнительно к стандартной терапии ВН [68]. Публикация этих результатов ожидается. Получены обнадеживающие данные об эффективности комбинации РТМ и БЛМ при рефрактерном ВН [69]. В/в введение высоких доз иммуноглобулина (2 г/кг) может рассматриваться при наличии противопоказаний к повышению доз ГК или иммуносупрессоров, в частности при инфекциях [70], в то время как плазмаобмен показан в редких случаях.

Комментарии экспертов

При отсутствии полного или частичного ответа на индукционную терапию ВН в течение 3–6 мес (в зависимости от тяжести заболевания) следует в первую очередь применить алгоритм переключения (switching) используемого иммунодепрессанта на альтернативный режим, например ЦФ на ММФ или наоборот. Если и в этом случае не удастся достичь конечного результата, то показано применение РТМ или ИК. При высокой иммунологической активности и резистентности к проводимой терапии может быть полезным применение серии плазмаферезов (с осторожностью у пациентов с гипопотеинемией).

1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2550-7. doi: 10.1002/art.21955.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
3. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med*. 2002 Jun 15;112(9):726-9. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01118-x.
4. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):904-13. doi: 10.1093/ndt/gfv102. Epub 2015 Apr 28.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
6. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 May 8;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616. Epub 2016 Nov 7.
7. Parikh SV, Rovin BH. Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct;27(10):2929-39. doi: 10.1681/ASN.2016040415. Epub 2016 Jun 9.
8. Tunnickliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 29;6(6):CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4.
9. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2014 Aug 6;1(1):e000018. doi: 10.1136/lupus-2014-000018. eCollection 2014.
10. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
12. Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350. Epub 2014 Sep 26.
13. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing Guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5.
14. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
15. Erre GL, Bosincu L, Faedda R, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int*. 2014 Apr;34(4):535-41. doi: 10.1007/s00296-013-2900-3.
16. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 May 8;12(5):734-43. doi: 10.2215/CJN.10601016. Epub 2017 May 4.
17. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026.
18. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897. Epub 2015 Mar 10.
19. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the maintain nephritis trial. *Lupus Sci Med*. 2015 Nov 12;2(1):e000123. doi: 10.1136/lupus-2015-000123. eCollection 2015.
20. Mackay M, Dall'Era M, Fishbein J, et al. Establishing surrogate kidney end points for lupus nephritis clinical trials: development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Mar;71(3):411-19. doi: 10.1002/art.40724. Epub 2019 Feb 1.
21. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med*. 2017 Jun 12;4(1):e000213. doi: 10.1136/lupus-2017-000213. eCollection 2017.
22. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001 Aug 21;135(4):248-57. doi: 10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00009.
23. Dall'Era M, Stone D, Levesque V, et al. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:351-7. 2011 Mar;63(3). doi: 10.1002/acr.20397. Epub 2010 Nov 15.7.
24. Dall'Era M, Levesque V, Solomons N, et al. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. *Lupus Sci Med*. 2015 May 20;2(1):e000089. doi: 10.1136/lupus-2015-000089. eCollection 2015.
25. Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):688-97. doi: 10.3899/jrheum.130005. Epub 2014 Jan 15.
26. Tunnickliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 29;6(6):CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4.
27. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the abatacept and cyclophosphamide combination efficacy and safety study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3096-104. doi: 10.1002/art.38790.
28. Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, et al. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. *Rheumatol Int*. 2018 Apr;38(4):557-68. doi: 10.1007/s00296-018-3995-3. Epub 2018 Feb 15.
29. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992 Sep 26;340(8822):741-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)92292-n.
30. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019 Jan;95(1):219-31. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025. Epub 2018 Nov 9.
31. Wang S, Li X, Qu L, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus*. 2012 Aug;21(9):1025-35. doi: 10.1177/0961203312448105. Epub 2012 May 8.
32. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with

- tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jul; 72(1):157. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.05.001. Epub 2018 May 16.
33. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus.* 2018 May; 27(6):1007-11. doi: 10.1177/0961203318758505. Epub 2018 Feb 15.
34. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2015 Jan; 15(1):93-101. doi: 10.1016/j.autrev.2015.09.006. Epub 2015 Sep 30.
35. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6; 162(1):18-26. doi: 10.7326/M14-1030.
36. Palmer SC, Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2017 Sep; 70(3):324-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008. Epub 2017 Feb 21.
37. Yap DYH, Yu X, Chen XM, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2012 May; 17(4):352-7. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x.
38. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014 May; 33(5):649-57. doi: 10.1007/s10067-014-2527-0. Epub 2014 Feb 19.
39. Cunha C, Alexander S, Ashby D, et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Sep 1; 33(9):1604-10. doi: 10.1093/ndt/gfx318.
40. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Jun; 21(6):1541-8. doi: 10.1093/ndt/gfk073. Epub 2006 Feb 2.
41. Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus.* 2018 Apr; 27(5):722-7. doi: 10.1177/0961203317739129. Epub 2017 Oct 31.
42. Pakchotan R, Gladman DD, Su J, et al. Sustained complete renal remission is a predictor of reduced mortality, chronic kidney disease and end-stage renal disease in lupus nephritis. *Lupus.* 2018 Mar; 27(3):468-74. doi: 10.1177/0961203317726376. Epub 2017 Aug 31.
43. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016 Jun; 123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.
44. Arends S, Grootscholten C, Derksen RH, et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun; 71(6):966-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200384. Epub 2011 Nov 29.
45. Yap DYH, Tang C, Ma MKM, et al. Longterm data on disease flares in patients with proliferative lupus nephritis in recent years. *J Rheumatol.* 2017 Sep; 44(9):1375-83. doi: 10.3899/jrheum.170226. Epub 2017 Jul 1.
46. Moroni G, Quaglini S, Gravello L, et al. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Apr; 41(5):642-51. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.002. Epub 2012 Jan 28.
47. Fernandes das Neves M, Irlapati RVP, Isenberg D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Aug; 54(8):1403-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev003. Epub 2015 Feb 27.
48. Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2013; 31(4 Suppl 78):S75-81. Epub 2013 Oct 4.
49. Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? An expert debate. *Autoimmun Rev.* 2018 Jan; 17(1):11-8. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.003. Epub 2017 Nov 3.
50. Rivera F, Merida E, Illescas ML, et al. Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2014; 40(2):105-12. doi: 10.1159/000365256. Epub 2014 Jul 30.
51. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis.* 2018 Jan; 21(1):200-7. doi: 10.1111/1756-185X.13152. Epub 2017 Sep 13.
52. Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with sub-optimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus.* 2013 Oct; 22(11):1135-41. doi: 10.1177/0961203313502864. Epub 2013 Aug 30.
53. Sheikholsami M, Hajjalili M, Rasi Hashemi SS, et al. Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2018 May; 28(3):523-29. doi: 10.1080/14397595.2017.1352479. Epub 2017 Jul 28.
54. Fei Y, Wu Q, Zhang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2013; 31(1):62-8. Epub 2012 Aug 30.
55. Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018 Jul; 5(2):118-26. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17096. Epub 2018 Feb 13.
56. Weidenbusch M, Römmle C, Schrötte A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan; 28(1):106-11. doi: 10.1093/ndt/gfs285. Epub 2012 Jul 3.
57. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus.* 2013 May; 22(6):574-82. doi: 10.1177/0961203313483376. Epub 2013 Apr 30.
58. Jonsdottir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab – clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford).* 2013 May; 52(5):847-55. doi: 10.1093/rheumatology/kes348. Epub 2013 Jan 3.
59. Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem Biophys.* 2015 May; 72(1):197-201. doi: 10.1007/s12013-014-0437-z.
60. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Oct 8; 13(10):1502-9. doi: 10.2215/CJN.01070118. Epub 2018 Aug 8.
61. McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles lupus assessment group biologics register. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Mar 1; 57(3):470-79. doi: 10.1093/rheumatology/kex395.
62. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JLM, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012 Sep; 21(10):1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627. Epub 2012 Jul 11.
63. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* 2013 Jan; 22(1):63-72. doi: 10.1177/0961203312465781.
64. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a Fifty-Two-Week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May; 69(5):1016-27. doi: 10.1002/art.40049. Epub 2017 Apr 7.

65. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jan;69(1):115-23. doi: 10.1002/acr.22971. Epub 2016 Nov 18.
66. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar;16(3):287-293. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.010. Epub 2017 Jan 29.
67. Parodis I, Sjöwall C, Jönsen A, et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr;16(4):343-51. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.005. Epub 2017 Feb 13.
68. GSK. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-positive-headline-results-in-phase-3-study-of-benlysta-in-patients-with-lupus-nephritis/>
69. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018 Jul;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003. Epub 2018 Apr 7.
70. Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(16):e86. doi: 10.1097/MD.0000000000000086.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.07.2020/15.09.2020/23.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы № 0514-2019-0013 «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (AAAA-A19-119021190145-2).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article has been prepared under science topic № 0514-2019-0013 «Multimodal approaches to choosing innovative therapy for systemic connective tissue diseases» (AAAA-A19-119021190145-2).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Козловская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Панафидина Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>